

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Berbagai penyakit yang disebabkan oleh gangguan hormonal, yang paling sering terjadi adalah diabetes mellitus (DM). Survei Organisasi Kesehatan Sedunia (WHO) pada 2001 menyebutkan jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 8,6 persen, terjadi peningkatan jumlah DM di Jakarta dari 1,7 persen pada tahun 1981 menjadi 5,7 persen pada tahun 1993.

*International Diabetic Federation* (IDF) mengestimasi bahwa jumlah penduduk Indonesia usia 20 tahun ke atas penderita DM sebanyak 5,6 juta orang pada tahun 2001 dan akan meningkat menjadi 8,2 juta pada 2020, sedangkan survei Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Dep Kes RI) tahun 2001 menunjukkan bahwa 7,5 persen penduduk Jawa dan Bali menderita DM (Anonim, 2008).

Budaya bangsa Indonesia yang berkaitan dengan pemanfaatan alam, khususnya untuk pemeliharaan kesehatan dan pengobatan penyakit, dilakukan berdasarkan pengalaman secara turun temurun. Dari pengalaman tersebut, ternyata banyak tumbuhan di alam sekitar dapat memberikan manfaat kesehatan bagi penggunanya. Pengalaman tersebut secara turun-temurun dikembangkan dan diwariskan, sehingga sebagai sarana perawatan kesehatan masyarakat (Sodibyo, 1998).

Sekitar 1970 masyarakat menggunakan biji mahoni sebagai obat, diantaranya digunakan untuk obat rematik, malaria, dan ada pula yang digunakan

sebagai obat kuat dengan cara menelan biji mahoni setelah membuang bagian yang pipih (Anonim, 2005).

Efek farmakologis mahoni diantaranya menghilangkan panas, anti jamur, menurunkan tekanan darah tinggi (hipertensi), kencing manis (DM), kurang nafsu makan, rematik, demam, masuk angin, dan eksim (Hariana, 2005).

Berdasarkan uraian di atas, biji mahoni dapat digunakan sebagai bahan penelitian mengenai efek penurunan kadar glukosa darah pada kelinci jantan. Sejauh ini penggunaan biji mahoni digunakan sebagai penurun kadar glukosa darah baru sebatas secara empiris. Menurut Hariana (2005) pemakaian di masyarakat Indonesia (50 kg/ orang) adalah 1/2 sendok teh serbuk biji mahoni diseduh dengan 1/3 gelas air panas, lalu diminum 2 sampai 3 kali sehari 30 menit sebelum makan. Karena baru sebatas secara empiris sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efeknya sebagai penurun kadar glukosa darah. Hasil ini diharapkan dapat digunakan sebagai data ilmiah yang melandasi penggunaan biji mahoni sebagai penurun kadar glukosa darah.

### **B. Perumusan Masalah**

Apakah infusa biji mahoni mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan yang telah dibebani glukosa?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penurunan kadar glukosa darah infusa biji mahoni pada kelinci jantan yang telah dibebani glukosa.

### **D. Tinjauan Pustaka**

## 1. Tanaman Mahoni (*Swietenia marcophylla* King)

### a. Sistematika Tanaman

- 1) Divisi : Spermatophyta
- 2) Sub-divisi : Angiospermae
- 3) Kelas : Dicotyledonae
- 4) Bangsa : Rutales
- 5) Suku : Meliaceae
- 6) Spesies : *Swietenia marcophylla* King (Dep Kes RI ,1991).

### b. Nama Lain

Mahoni/mahoni berdaun lebar (Nama Dagang)

### c. Nama daerah

Mahoni (Jawa Tengah) (Joker, 2001).

### d. Nama asing

*Big-, broad- or large-leaved mahogany, Honduras mahogany* (Inggris) (Anonim<sup>a</sup>, 2007).

### e. Morfologi Tanaman

*Swietenia macrophylla* King adalah jenis yang tumbuh pada zona lembab, menyebar luas secara alami atau dibudidayakan, jenis asli Meksiko (Yukatan), bagian tengah dan utara Amerika selatan (wilayah Amazon). Penanaman secara luas terutama di Asia bagian selatan dan Pasifik, juga dikenal di Afrika Barat. Pohon selalu hijau dengan tinggi 30-35 m. Kulit berwarna abu-abu dan halus ketika masih muda, berubah menjadi coklat tua, menggelembung dan mengelupas

setelah tua. Daun bertandan dan menyirip yang panjangnya berkisar 9-18 cm. Bunga kecil berwarna putih, panjang 10-12 cm, mulai bercabang (Joker, 2001).

Buah : kering merekah, umumnya berbentuk kapsul bercuping 5, keras, panjang 12-15 cm, abu-abu coklat, halus atau bagian luar buah mengeras, ketebalan 5-7 mm bagian dalam lebih tipis. Di bagian tengah mengeras seperti kayu, berbentuk klom dengan 5 sudut yang memanjang menuju ujung (Joker, 2001).

Buah akan pecah mulai dari ujung atau pangkal pada saat masak dan kering. Biji menempel kolumela melalui sayapnya, meninggalkan bekas yang nyata setelah benih terlepas. Umumnya setiap buah terdapat 35-45 biji (Joker, 2001).

#### f. Kandungan kimia

Biji mahoni mengandung saponin dan flavonoid (Joker, 2001).

## **2. Penyarian**

### a. Definisi

Penyarian adalah peristiwa memindahkan massa zat aktif yang semula berada di dalam sel, ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut di dalam cairan penyari. Secara umum penyarian akan bertambah baik apabila permukaan simplisia yang bersentuhan dengan cairan penyari semakin luas (Ansel, 1989).

### b. Metode Penyarian

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia dengan air pada suhu 90<sup>0</sup> C selama 15 menit. Pembuatan campuran simplisia dengan derajat halus yang cocok dalam panci dengan air secukupnya, dipanaskan di atas tangas

air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai  $90^0$  sambil sekali-sekali diaduk. Infusa diserkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki (Anonim, 1979).

c. Cairan penyari

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan beberapa faktor yaitu cairan penyari harus memenuhi kriteria netral, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, dan diperbolehkan oleh peraturan. Farmakope Indonesia menetapkan untuk proses penyarian, larutan penyari yang digunakan adalah air, eter dan penyarian pada pembuatan obat tradisional (Anonim, 1986). Selain air dan eter, etanol atau campuran etanol dan air juga dapat digunakan sebagai cairan penyari (Dep Kes RI, 2000).

d. Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibagi menjadi 3 yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan (mineral). Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat yang berguna yang dihasilkan oleh hewan atau belum berupa zat-zat kimia murni. Simplisia pelikan (mineral) yang belum diolah dengan cara-cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Anonim, 1979).

### 3. Insulin

Pankreas adalah suatu organ lonjong kira-kira 15 cm, yang terletak di belakang lambung dan sebagian di belakang hati. Organ ini terdiri dari 98 % sel-sel sekresi ekstern, yang memproduksi enzim-enzim pencernaan (pankreatin) yang disalurkan ke duodenum. Sisanya terdiri dari kelompok sel (pulau Langerhans) dengan sekresi intern, yakni hormon-hormon insulin dan glukagon yang disalurkan langsung ke aliran darah.

Ada 4 jenis sel endokrin yakni :

- a. Sel  $\alpha$ , yang memproduksi hormon glukagon.
- b. Sel  $\beta$  dengan banyak granula berdekatan membran selnya yang berisi insulin.

Setiap hari disekresikan Ca 2 mg (=50 UI) insulin, yang dengan aliran darah diangkut ke hati. Kira-kira 50 % hormon ini dirombak di hati, sisanya diuraikan dalam ginjal.

- c. Sel D memproduksi somatostatin (antagonis somatotropin, hormon-hormon hipofisis).
- d. Sel PP memproduksi PP (*pancreatic polypeptide*), yang mungkin berperan pada penghambatan sekresi endokrin dan empedu (Tjay dan Rahardja, 2002).

Insulin mempunyai beberapa efek atas metabolisme ketiga bahan utama dari pangan, yakni karbohidrat, lemak, dan protein. Ketiganya dapat mensuplai energi, tetapi karbohidrat adalah yang terpenting karena glukosa bisa menghasilkan energi dengan cepat.

- a. Efek karbohidrat. Efek utama insulin adalah mengatur penggunaan glukosa oleh sel sebagai sumber energi, antara lain dengan melancarkan pelintasannya

melalui membran sel dan reabsorpsinya ke dalam sel-sel otot dan lemak. Selain itu insulin bekerja hipoglikemis, yakni menurunkan gula darah dengan jalan menstimulasi perubahan kelebihan glukosa menjadi glikogen di hati dan di otot. Dengan demikian insulin menjaga jangan sampai gula darah terlampau tinggi.

- b. Efek lemak, yang terdiri dari stimulasi lipogenesis dan menghambat lipolisis, yakni menstimulasi sintesa lemak dari glukosa dan masuknya ke dalam sel serta merintangi penguraiannya.
- c. Efek protein (efek anabol): menstimulasi sintesa protein dari glukosa.
- d. Stimulasi faktor pertumbuhan dari dinding arteri, yang pada keadaan hiperinsulinemia frekuensinya akan menebal, sehingga bisa mengakibatkan hipertensi (Tjay dan Rahardja, 2002).

Insulin memainkan peranan yang besar sekali pada metabolisme glukosa:

- a. Sebagai langkah pertama ATP mengubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat dengan pertolongan enzim hexokinase. Ada suatu faktor di lobus anterior hipofisis yang sanggup menghalangi aktivitas hexokinase. Insulin mempunyai khasiat untuk menghilangkan faktor tersebut sehingga langkah pertama pada metabolisme glukosa dapat berjalan dengan lancar.
- b. Insulin juga menambah pemecahan glukosa menjadi fragmen-fragmen 3-karbon sehingga membantu pembuatan asam lemak, beberapa asam amino dan energi.

- c. Insulin juga mengurangi glukoneogenesis (mengurangi metabolisme protein) dan dengan demikian mengurangi hilangnya nitrogen dari tubuh.
- d. Insulin juga membantu pembuatan glikogen untuk hati dan otot-otot.
- e. Insulin menambah transport *transcellular* dari glukosa dan beberapa gula lain (d-galaktosa, d-xylosa, l-arabinosa [Levine] dan d-mannosa).
- f. Insulin membantu *cellular uptake*, bukan hanya dari glukosa tetapi juga dari asam-asam amino dan asam lemak (Haznam, 1991).

#### **4. Metabolisme Glukosa**

Masuknya glukosa ke dalam darah, meningkatnya kadar glukosa darah, yang menyebabkan terekskresinya insulin dari pancreas dan menurunkan sekresi glukagon. Selanjutnya, menyebabkan peningkatan pengambilan glukosa oleh hati, otot daging dan jaringan lemak. Juga merangsang sintesis glikogen dalam hati dan otot dengan jalan mengurangi produksi *cyclic Adenin Monofosfat* (cAMP) dan proses fosforilasi atau sintesis glikogen yang aktif. Dalam proses yang sama, aktivitas fosforilase glikogen dikurangi. Sintesis dan penyimpanan glikogen terbatas secara fisik, oleh karena sifat molekul glikogen yang sangat voluminous (terhidrasi) dan diperkirakan bahwa tidak lebih dari 10-15 jam setara energi glukosa dapat disimpan dalam hati (sekitar 100 g). Dalam kondisi pengambilan atau konsumsi glukosa maksimal ada kemungkinan lebih banyak lagi glikogen (sekitar 0,5 kg) yang diencerkan dalam jaringan yang lebih besar, disimpan dalam otot (total) (Linder, 1992).



Kelebihan glukosa akan dikonversi menjadi asam-asam lemak dan trigliserida terutama oleh hati dan jaringan lemak. Trigliserida yang terbentuk dalam hati dibebaskan ke dalam plasma sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang akan diambil oleh jaringan lemak untuk disimpan (Linder, 1992).

Jika masuknya glukosa dari usus berhenti (terutama setelah penyerapan karbohidrat makanan) kadar glukosa darah mulai menurun, dan memberi isyarat untuk mengambil langkah proses kebalikan dari yang disebutkan di atas seperti pada sekresi hormon oleh pankreas. Sekarang glukagon akan mengontrol glikogen hati melalui system cAMP protein kinase dan meningkatkan sintesis enzim yang dibutuhkan untuk proses kebalikan dari glikolisis (atau glukoneogenesis dari asam amino), hal ini dibutuhkan jika karbohidrat tidak segera tersedia. Glukagon juga dapat membebaskan asam lemak dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan lemak tetapi norepinefrin dibebaskan dari ujung saraf simpatetik mungkin lebih penting dan dengan demikian tidak ada insulin. Glikogen fosforilase dalam otot juga diaktifkan melalui system cAMP, tetapi dengan katekolamin (dibebaskan dalam keadaan stress dan olahraga), bukan dengan glukagon. Dalam keadaan stress katekolamin dapat menyebabkan mobilisasi glikogen dan hidrolisis trigliserida walaupun dalam keadaan tidak membutuhkan fenomena tersebut secara langsung. Glukosa otot yang disimpan dalam bentuk glikogen harus digunakan in situ dan tidak pernah dibebaskan ke dalam peredaran darah, karena jaringan ini tidak mempunyai glucose-6-fosfatase yang merupakan enzim yang unik untuk hati dan ginjal (Linder, 1992).

## 5. Toleransi Glukosa

Respon tubuh terhadap masuknya glukosa diet dimonitor untuk menentukan toleransi glukosa. Toleran atau tidak, ditentukan oleh tingkat keberhasilan mekanisme untuk menghilangkan kelebihan glukosa dalam darah. Toleransi glukosa biasanya diukur dengan mengikuti konsentrasi glukosa darah dalam 15 menit sampai 2 atau 3 jam setelah pemberian glukosa per oral sebanyak 50-100 g setelah dipuasakan semalam. Bentuk kurva yang dihasilkan ditentukan oleh:

- a. Kapasitas tubuh mensekresi insulin yang cukup.
- b. Ketersediaan faktor-faktor nutrisi lain yang dibutuhkan untuk pengikatan insulin dan kerjanya.
- c. Tingkat katabolisme insulin.
- d. Ada atau tidaknya antagonis insulin.
- e. Adanya atau terbebasnya faktor-faktor penghambat regulasi seperti glukagon, yang akan menghambat penurunan glukosa darah jika kerja insulin belum selesai.

Gangguan-gangguan dalam lintasan kerja insulin, dari proses sintesisnya sampai terikat (bereaksi) dan terdegradasinya akan mengubah toleransi glukosa. (Linder, 1992).

## 6. Diabetes mellitus

### a. Definisi

Penyakit Diabetes Melitus atau lebih dikenal dengan istilah “kencing manis” atau sakit gula ialah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang,

disebabkan meningkatnya kadar gula darah akibat kekurangan hormon insulin baik secara mutlak atau relatif (Sutarjo, 2002).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak pada produktivitas. Penyakit ini tidak hanya berpengaruh secara individu, tetapi sistem kesehatan suatu negara. Walaupun belum ada survei nasional, sejalan dengan perubahan gaya hidup termasuk pola makan masyarakat Indonesia diperkirakan penderita DM ini semakin meningkat, terutama pada kelompok umur dewasa ke atas pada seluruh status sosial ekonomi. Saat ini upaya penanggulangan penyakit DM belum menempati skala prioritas utama dalam pelayanan kesehatan, walaupun diketahui dampak negatif yang ditimbulkannya cukup besar antara lain komplikasi kronik pada penyakit jantung kronis, hipertensi, otak, sistem saraf, hati, mata dan ginjal. DM merupakan salah satu penyakit degeneratif, dimana terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) dan dalam urin (glukosuria)(Anonim, 2007).

Diabetes adalah suatu sindroma yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh karena adanya kelainan pada sel beta pada pulau Langerhans kelenjar pankreas (Suyono, 2002).

Tipe Diabetes Mellitus:

#### 1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus Tipe 1 merupakan bentuk diabetes parah yang berhubungan dengan terjadinya ketosis apabila tidak diobati dan biasa disebut diabetes tipe 1 (tergantung insulin). Diabetes tipe 1 ada pada pasien yang memiliki

sedikit atau tidak normalnya fungsi produksi insulin. Oleh sebab itu pasien membutuhkan penambahan insulin dari luar tubuh (Sweetman, 2005). Diabetes tipe 1 tersebut sangat lazim terjadi pada anak remaja tetapi kadang-kadang juga terjadi pada orang dewasa, khususnya yang non obesitas dan mereka yang berusia lanjut ketika hiperglikemia tampak pertama kali. Keadaan tersebut merupakan suatu gangguan katabolisme yang disebabkan karena hampir tidak terdapat insulin dalam sirkulasi dan sel-sel  $\beta$  pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik. Penyebab timbulnya diabetes tipe 1 ini antara lain karena adanya infeksi atau toksik lingkungan yang menyerang orang pada sistem imunnya yang secara genetis merupakan predisposisi terjadinya respon autoimun kuat yang menyerang  $\beta$  pankreas (Katzung, 2002).

## 2) Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan, biasa disebut diabetes mellitus tipe 2 (tidak tergantung insulin) (Katzung, 2002). DM jenis ini biasanya timbul pada umur lebih dari 40 tahun. Kebanyakan pasien DM jenis ini bertubuh gemuk, dan resistensi terhadap kerja insulin dapat ditemukan pada banyak kasus. Penderita diabetes tipe 2 memiliki pankreas yang masih berfungsi tetapi menunjukkan defisiensi relatif, sehingga tubuh akan kehilangan kemampuan untuk memanfaatkan insulin secara efektif (Katzung, 2002). Sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering dalam kadar yang kurang dari normal atau relatif tidak mencukupi karena kurang peka jaringan untuk memproduksi insulin. Selain terjadi penurunan kepekaan

jaringan pada insulin terjadi pula defisiensi respon sel  $\beta$  pankreas terhadap glukosa (Katzung, 2002).

### 3) Diabetes Gestasional

Diabetes Gestasional ini biasanya dipakai terhadap pasien yang menderita hiperglikemia selama kehamilan. Diabetes yang diderita sebelum hamil disebut *pregestational diabetes*. Wanita yang mengalami diabetes tipe 1 pada saat hamil dan wanita dengan asimtomatik diabetes tipe 2 yang tidak terdiagnosis dikelompokkan menjadi gestational diabetes. Namun, kebanyakan wanita penderita gestational diabetes homeostatis yang normal sampai paruh pertama (sampai bulan ke-5) masa hamil (Rimbawan, 2004). Diabetes ini dikarenakan pada sebagian wanita hamil memiliki kadar gula darah yang tinggi, tetapi kondisi diabetes ini bersifat sementara karena dapat hilang setelah melahirkan (Soegondo, 2007).

### 4) Diabetes Mellitus lain (sekunder)

Ada beberapa penyebab diabetes melitus yang tidak termasuk ke dalam tipe 1, tipe 2, atau diabetes gestasional, diantaranya kerusakan sel  $\beta$  (autosomal atau mitokondrial), resistensi insulin karena keturunan, penyakit pankreas (pankreas kronis, cystic fibrosis), kerusakan hormon, obat-obatan kimia (Anonim, 2007).

#### b. Tanda-tanda Diabetes Milletus

- 1). Rasa haus yang berlebihan.
- 2). Buang air kecil yang berlebihan (dengan volume besar)
- 3). Selalu merasa lelah/kekurangan energi

- 4). Infeksi di kulit
- 5). Penglihatan menjadi kabur (buta ayam)
- 6). Turunnya berat badan (pada sebagian penderita)
- 7). Glukosuria (glukosa dalam air kencing) (Anonim, 2007).

#### c. Pengobatan Diabetes Mellitus

Terdapat dua jenis terapi antidiabetes, yaitu :

- 1) Antidiabetes suntikan yang hanya terdiri dari satu jenis zat aktif yaitu insulin, yang diberikan secara intravena (i.v), intramuskular (i.m) atau subkutan (s.c). Insulin diberikan kepada penderita diabetes jenis IDDM. Cara kerja antidiabetes suntikan (insulin) adalah dengan memasok insulin dari luar (Donatus, 1995).
- 2) Antidiabetes oral adalah obat yang digunakan dalam terapi untuk pengobatan diabetes peroral. Antidiabetes oral juga disebut hipoglikemik oral, yang digunakan untuk mengurangi kadar gula darah dan diberikan per oral untuk pasien (Donatus, 1995).

Obat-obatan yang lazim digunakan untuk pengobatan diabetes :

##### a) Sulfonilurea

Sulfonilurea banyak digunakan untuk mengobati diabetes jenis NIDDM (diabetes tidak tergantung insulin). Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta langerhans di pankreas. Cara kerjanya, mengikat reseptor sulfonilurea (SUR1) di sel beta, sehingga memicu depolarisasi membran sel beta dan mendorong sekresi insulin. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kadar gula darah terlalu rendah (Anonim, 2002).

Generasi pertama dari sulfonilurea adalah tolbutamid dan klorpropamid, generasi kedua adalah glibenklamid dan gliklazid. Generasi ketiga (terbaru) adalah glimepirid (Anonim, 2002). Obat-obatan ini berbeda satu sama lain terutama dalam hal durasi aksi dan dosis yang dianjurkan setiap hari. Tolbutamid memiliki durasi jangka pendek dan perlu diberikan 2-3 kali sehari. Klorpropamid bisa bekerja sampai 3 hari dan aksinya dapat terakumulasi sampai tingkat yang parah jika diberikan setiap hari (Mutschler, 1986).

Glibenklamid cocok untuk diberikan sekali sehari pada pagi hari (Handoko dan Suharto, 1995, Mutschler, 1986). Glibenklamid, khasiat hipoglikemiknya 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida. Resiko hipoglikemik juga lebih besar dan lebih sering terjadi. Pola kerjanya lain dengan sulfonilurea lain, yaitu dengan dosis tunggal pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (selama makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi darah optimal yang mirip pola normal. Persentase pengikatan pada protein di atas 99%, dengan plasma  $t_{1/2}$  nya 10 jam. Kerjanya dapat bertahan 24 jam. Dalam hati zat ini dapat dirombak menjadi metabolit kurang aktif, yang diekskresikan sama rata lewat kemih dan tinja (Tjay dan Rahardja, 2002).

Dosis permulaan glibenklamida 1 kali sehari 2,5-5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimal 2 kali sehari 10 mg (Tjay dan Rahardja, 2002). Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_{23}ClN_3O_5S$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerianya, glibenklamia adalah serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamida praktis tidak larut dalam air

dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut sebagian dalam kloroform (Dep Kes RI, 1995).

Sifat khusus dari glibenklamida yaitu:

1. Mempunyai sifat hipoglikemik yang kuat, sehingga para penderita harus selalu diingatkan agar tidak melewatkan jadwal makan.
2. Mempunyai efek antiagregasi trombosit.
3. Dalam waktu-waktu tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati dan atau ginjal (Dep Kes RI, 1995).

#### b) Biguanida

Contoh dari kelompok obat-obatan biguanida adalah metformin. Obat ini sering diresepkan pada pasien dengan obesitas yang refrakter hiperglikemia, disebabkan oleh kerja insulin yang tidak efektif. Mekanisme kerja obat ini adalah menstimulasi glikolisis secara langsung dalam jaringan dengan meningkatkan eliminasi glukosa dari darah, menurunkan glukoneogenesis hati, melambatkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan meningkatkan perubahan glukosa menjadi laktat oleh enterosit, dan menurunkan kadar *glucagon* plasma. Metformin memiliki waktu paruh 1,5-3 jam, tidak terikat pada protein plasma, tidak dimetabolisme dan diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif.

#### c) Inhibitor alfa-glukosidase

Contoh dari kelompok inhibitor alfa-glukosidase adalah akarbose. Obat ini merupakan penghambat kompetitif alfa-glukosidase usus, memodulasi pencernaan postprandial dan absorpsi zat tepung serta disakarida. Mekanisme kerja hambatan enzim adalah meminimalkan pencernaan pada usus bagian atas dan menunda



pencernaan (dan juga absorpsi) zat tepung dan sakarida yang masuk pada usus kecil bagian distal, sehingga dapat menurunkan hiperglikemik setelah makan sebanyak 45-69 mg/dl dan menciptakan efek hemat insulin. Sasaran afinitas kerja akarbose ini adalah *sucrese, maltase, glycoamylase, dextranase, dan isomaltase*. Efek samping dari obat ini adalah flatulansi, diare, rasa nyeri pada abdominal, meningkatkan gas di dalam perut (Katzung, 2002).

#### d) Meglitinida

Obat golongan meglitinida dapat dikombinasikan dengan metformin yang digunakan pada pengobatan diabetes NIDDM sebagai tambahan untuk penderita yang hiperglikemiknya tidak dapat dikontrol secara memuaskan dengan diet dan olahraga.

#### e) Thiazolidinedion

Golongan obat thiazolidinedione dapat digunakan bersama sulfonilurea, insulin dan metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah (Tjay dan Rahardja, 2002).

### 7. Uji Antidiabetes

Petunjuk tentang khasiat calon fitofarmaka sebaiknya diperoleh dengan percobaan *in vivo* pada hewan mamalia yang sesuai, sedapat mungkin dikaitkan dengan model penyakitnya pada manusia. Hasil positif dari calon fitofarmaka dapat digunakan untuk perkiraan kemungkinan efek pada manusia (Dep Kes RI, 1992).

#### a. Metode uji toleransi glukosa

Uji toleransi terhadap glukosa oral dapat dipengaruhi oleh banyak variabel fisiologik. Penderita harus berada dalam status gizi yang baik, tidak boleh makan salisilat, diuretik, antikonvulsan, steroid atau obat kontrasepsi oral, tidak boleh merokok, makan dan minum selain air selama 12 jam sebelum uji dilakukan. Kekurangan karbohidrat dapat mengganggu toleransi terhadap glukosa (Widmann, 1989).

Cara diagnosa DM yang paling mudah adalah mendapatkan kadar glukosa darah puasa lebih dari 140 mg/dl atau 150 mg/dl pada dua kali pemeriksaan atau lebih. Hiperglikemia setelah puasa, kadang glukosa darah sewaktu lebih dari 120 mg/dl merupakan gejala khas untuk DM. Uji toleransi terhadap glukosa hanya berguna untuk diagnosis bila kadar gula darah puasa atau *post prandial* meragukan atau bila ada glukosuria yang tidak jelas sebabnya (Widmann, 1989).

#### Prinsip metode

Kelinci yang telah dipuasakan selama lebih kurang 20-24 jam, diberikan larutan glukosa per oral setengah jam sesudah pemberian sediaan obat yang diuji. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat, dilakukan pengambilan cuplikan darah *vena lateralis* dari masing-masing kelinci sejumlah 0,5 ml sebagai kadar glukosa darah awal. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu (Anonim, 1993).

#### b. Metode uji diabetes aloksan

#### Prinsip metode

Induksi diabetes dilakukan pada mencit yang diberi suntikan aloksan monohidrat dengan dosis 70 mg/kg bb. Penyuntikan dilakukan secara intravena

pada ekor mencit. Perkembangan hiperglikemia diperiksa setiap hari. Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap mencit kelompok perlakuan positif (Anonim, 1993).

## **8. Pengukuran Kadar Glukosa Darah**

Secara umum metode pengukuran glukosa darah dapat ditentukan dengan beberapa cara yaitu:

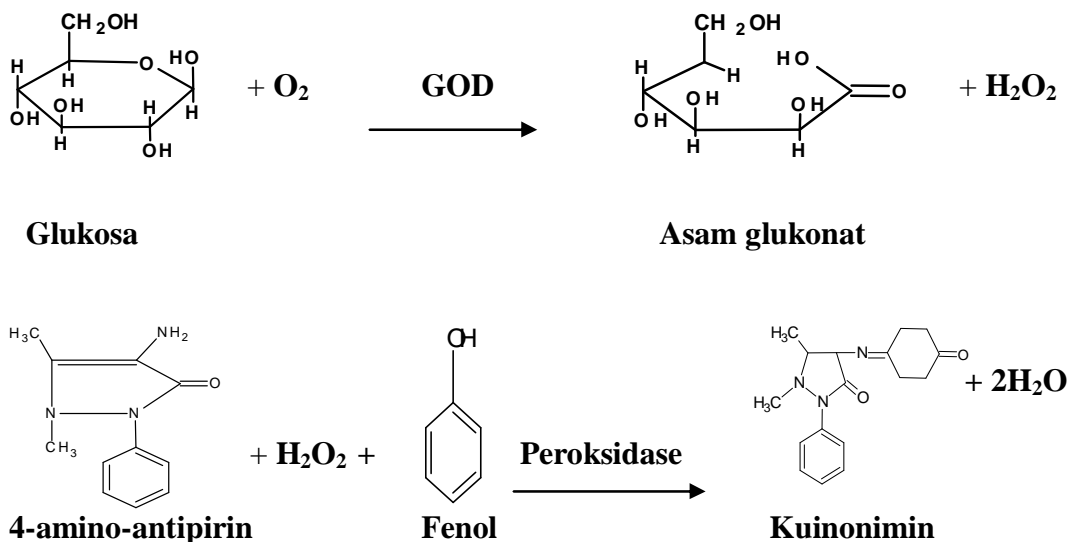
### **a. Metode Kondensasi Gugus Amin**

Prinsip : aldosa dikondensasi dengan orto toluidin dalam suasana asam dan menghasilkan larutan berwarna hijau setelah dipanaskan. Kadar glukosa dapat ditentukan sesuai dengan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri.

### **b. Metode Enzimatik**

Glukosa dapat ditentukan kadarnya secara enzimatik, misalnya dengan penambahan enzim glukosa oksidase (GOD). Dengan adanya oksigen atau udara, glukosa dioksidasi oleh enzim menjadi asam glukuronat disertai pembentukan  $H_2O_2$ . Enzim peroksidase (POD) mengakibatkan  $H_2O_2$  membebaskan  $O_2$  yang mengoksidasi akseptor kromogen yang sesuai serta memberikan warna yang sesuai pula. Kadar glukosa darah ditentukan berdasarkan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri.

Berdasarkan intensitas warna tersebut berbanding lurus dengan glukosa yang ada (Indriati, 1986). Reaksi pembentukan warna pada penentuan kadar glukosa darah dengan metode enzimatik tertera seperti Gambar.



**Gambar 1. Pembentukan Senyawa Berwarna Merah (kuinonimin) dari Substansi Awal Glukosa dengan Reagen GOD PAP (Chaplin, 1996, *cit* Rezeki, 2005).**

#### c. Metode Reduksi

Prinsip : kadar glukosa darah ditentukan secara reduksi dengan menggunakan suatu oksidan ferisianida yang direduksi menjadi ferosianida oleh glukosa dalam suasana basa dengan pemanasan. Kemudian kelebihan garam feri dititrasi secara iodometri.

#### d. Metode Pemisahan Glukosa

Prinsip : glukosa dipisahkan dalam keadaan panas dengan antron atau timol dalam suasana asam sulfat pekat. Glukosa juga dapat dipisahkan secara kromatografi, akan tetapi jarang dilakukan (Widowati dkk., 1997).

### D. Keterangan Empiris

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk mendapatkan bukti ilmiah efek penurunan glukosa darah dari infusa biji mahoni terhadap kadar glukosa darah kelinci jantan yang dibebani glukosa.